AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN
(VORSTAND: PROF. DR. DIETRICH).

DIE ANFÄNGE DER VIGANTOLSCHÄDIGUNG BEIM KANINCHEN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT
ZU TÜBINGEN

VORGELEGT VON

ERNST LAAS
AUS FRANKFURT A. D. ODER

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN 1930

Zum Druck genehmigt von der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen.

Dekan: Prof. Dr. *Oertel.*

Referent: Prof. Dr. *Dietrich.*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus
Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie.
Bd. 278, H. 2.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548026_0132

Das erste Ergebnis der tierexperimentellen Verwendung des von *Windaus* dargestellten bestrahlten Ergosterins war die Feststellung, daß es, ebenso wie bestrahltes Futter, die mit *Mc Collum*scher Diät erzeugbare Rattenrachitis in täglichen Gaben von 0,001—0,002 mg zu verhüten und in Gaben von 0,01 mg in wenigen Wochen zu heilen vermag *(Windaus* und *Holtz)*. Bei der Verabreichung größerer Mengen an gesunde Tiere fand man dann, daß unter diesen Bedingungen sich schwere Krankheitszeichen einstellten, die unter Umständen in wenigen Tagen zum Tode führten. *Kreitmair* und *Moll* verdanken wir die erste ausführliche Beschreibung der an solchen Tieren erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde. Diese Forscher fanden an einem großen Material verschiedenartiger Versuchstiere als charakteristische Veränderung ausgedehnte Verkalkungen des Gefäßsystems und vieler Organe, so der Niere, des Magens und Darmes, der Lunge, des Herzens und der Skeletmuskulatur. Sie konnten ferner darauf hinweisen, daß sich die verschiedenen Tierarten hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit ganz außerordentlich unterscheiden. Während Katzen, Kaninchen, Ratten und Mäuse mit Regelmäßigkeit schwere Schädigungen darboten, erwiesen sich Hunde und besonders Meerschweinchen als ziemlich unempfindlich, und bei Hühnern und Axolotln gelang es auch mit sehr hohen Gaben nicht, irgendwelche Erscheinungen hervorzubringen.

Die weiteren pathologisch-anatomischen Untersuchungen (*Schmidtmann, Herzenberg, Selye, Hückel* und *Wenzel, Varela, Collazo* u. a.) betrafen dementsprechend meist Katzen, Kaninchen und Ratten als Versuchstiere. Besonders für die weiße Ratte ist der Befund von *Selye* und von *Herzenberg* eingehend beschrieben worden. Es zeigte sich, daß die Veränderungen in vieler Hinsicht dem aus der menschlichen Pathologie als *Virchow*sche Kalkmetastasen bekannten Bilde entsprachen. Die Verkalkungen befielen im wesentlichen 1. die Media der Gefäße,

2. die Epithelien der Atemwege, der Magen- und Darmschleimhaut und der Nierenkanälchen, 3. herdförmig die Muskulatur, und zwar sowohl die glatte der Luftröhrenäste und des Verdauungsschlauches als auch die des Herzens und des Bewegungsapparates, 4. die elastischen Teile der Lunge. Bemerkenswert erschien, daß die Leber stets und vollständig frei von Kalkablagerung gefunden wurde. Dadurch unterschied sich die Vigantolverkalkung von anderen durch giftige Stoffe bei Tieren zu erzeugenden Verkalkungen *(von Kossa)*, die vorwiegend Leber und Niere betreffen.

Eine besondere Beachtung hinsichtlich der Frage der Verkalkung überhaupt gewannen die beschriebenen Befunde durch Untersuchungen über das Verhalten des Blutchemismus, die einen Anstieg des Blutkalkes und bei Pflanzenfressern, so beim Kaninchen, auch des Blutphosphates ergaben. Sie brachten die Vigantolverkalkung in nahe Beziehung zu den neuerdings wiederholt unternommenen Versuchen, die bisher unterschiedenen Formen der Kalkablagerung von chemischen Gesichtspunkten aus einheitlich zu deuten *(Katase, Rabl, Kleinmann)*. In besonders umfassender Weise ist dies von *Kleinmann* geschehen, der auf Grund von Modellversuchen und Tierversuchen zu folgenden Ergebnissen kommt: Verkalkung wird an solchen Stellen ausgelöst, an denen die Kalk- oder die Phosphationenkonzentration einen Grenzwert überschreitet. Dies ereignet sich im Organismus entweder bei normalem allgemeinen Kalk- und Phosphatgehalt der Säfte infolge der Vorgänge der Autolyse an Orten des Gewebsunterganges (dystrophische Verkalkung) oder, bei erhöhtem allgemeinen Kalk- und Phosphatgehalt der Säfte an Stätten, die infolge ihrer normalen Funktion Konzentrationserhöhungen verursachen; es sind einmal Orte starker Wasserabgabe (Niere, Lunge), dann Orte der Säureausscheidung (Magen), schließlich Orte der Phosphationenbildung (Muskulatur). Das sind aber die bei der Kalkmetatsase vorzugsweise betroffenen Gewebe.

Die Vigantolverkalkung, als Kalkmetastase bei erhöhtem Kalk- und Phosphatspiegel des Serums, schien sich diesen Vorstellungen gut einzufügen. Eine gewisse Schwierigkeit bestand nur in der Erklärung der Verkalkung der Gefäße, bei deren spärlicher Muskulatur eine besondere Phosphationenanhäufung nicht sehr wahrscheinlich war. Da nun an der Aorta die beginnenden Veränderungen nach Verteilung und Sitz durchaus denen ähnelten, die durch Schädigungen verschiedenster Art, so abnorme Ernährung *(Steinbiss)*, Zufuhr von Adrenalin, Nicotin und vielen andern Giftstoffen, endlich auch durch Erhöhung des Blutdruckes mittels Ausschaltung der Blutdruckzügler *(Nordmann)* erzeugt werden können, so lag es nahe, daran zu denken, daß die Vigantolvergiftung ebenso wie alle eben genannten Einwirkungen zuerst Medianekrosen setze, die dann besonders schnell der Verkalkung anheimfielen, daß also hier eine infolge der allgemeinen Kalkstoffwechselstörung beschleunigte

dystrophische Verkalkung der an sich unspezifischen Medianekrosen vorliege.

Die bisherigen auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen haben nun zwar auch im histologischen Bild weitere Übereinstimmungen mit den genannten Mediaschädigungen aufgewiesen, denen gegenüber die von manchen Untersuchern betonten Unterschiede als Abänderungen durch die raschere Verkalkung aufgefaßt werden können; sie haben ferner auch gezeigt, daß die Vigantolschädigung von der mit Cholesterin hervorzubringenden Veränderung durch das Fehlen der primären mit Verfettung verbundenen Beteiligung der Intima grundlegend unterschieden ist; aber der einwandfreie Beweis dafür, daß den Gefäßverkalkungen morphologisch nachweisbare Wandschädigungen zeitlich vorausgehen, kann im Gegensatz zu den von den Untersuchern vertretenen Anschauungen nicht als erbracht gelten *(Hückel* und *Wenzel, Varela)*. Denn die eben genannten Forscher, die sämtlich von der Verwendung nicht einmaliger, sondern täglich verabfolgter Gaben ausgehen und sich fast ausschließlich mit den Befunden an spontan gestorbenen Tieren beschäftigen, berücksichtigen den Einfluß von Menge und Dauer nicht in genügender Weise. Besonders ausgesprochen ist das in den Untersuchungen von *Hückel* und *Wenzel* der Fall, die eigens die Erforschung der Anfangsstadien beim Kaninchen, der auch unsere Untersuchung gewidmet ist, zum Gegenstand haben. Es wird dort so vorgegangen, daß die Befunde nach ihrer Schwere angeordnet werden, wobei die geringfügigen von Tieren, die bei kleiner Tagesmenge nach 11—19 Tagen gestorben waren, an den Anfang kommen und an das Ende die schweren von Tieren, die große Tagesmengen nur 5—8 Tage ausgehalten hatten; und dann wird, etwa bei den Aortenveränderungen, von der allmählichen Entstehung der schweren Befunde aus den leichten gesprochen, so daß spät beobachtete leichte Veränderungen als Frühfälle, und früh beobachtete schwere als Spätfälle erscheinen. Dies Verfahren stellt insbesonders auch die Möglichkeit nicht in Rechnung, daß die chronische Vergiftung ganz andersartige Vorgänge in den Vordergrund treten läßt wie die akute, z. B., daß an der Aorta unspezifische herdförmige Nekrosen erst bei längerer Versuchsdauer genügend Zeit zur Entwicklung bekommen. Dies gilt auch für die Untersuchungen von *Varela,* denen, soweit aus der Mitteilung zu ersehen ist, nur nach 15—20 Tagen eingegangene Tiere zugrunde liegen. Die fast ausschließliche Verwendung spontan eingegangener Tiere bringt ferner die Gefahr der Täuschung durch agonale oder postmortale Veränderungen mit sich; es wird bei der Besprechung unserer eigenen Ergebnisse gezeigt werden, daß solche Mißdeutungen in der Tat vorgekommen sind. *Herzenberg,* die als einzige einige ihrer Ratten nach verschieden hohen großen Gaben in stufenweisen Abständen getötet hat, fand entweder noch keine oder schon sehr schwere Veränderungen; daran mag die tägliche

Verabreichung des Mittels schuld sein, bei der mit dem Fortschreiten der Schädigung Aufnahme und Ausscheidung unberechenbaren Einflüssen ausgesetzt sind.

Eigene Untersuchungen.

Demgegenüber hatten unsere Untersuchungen zum Ziel, bei einer möglichst einheitlichen Dosierung, für die der Zeitpunkt des Eintrittes schwerer Veränderungen als einigermaßen gleichbleibend sichergestellt war, an in verschiedenen Abständen bis zu diesem Termin getöteten Tieren der Entwicklung der Veränderungen nachzugehen. Das Gift wurde stets in einmaliger Darreichung gegeben, und die Menge wurde so hoch gewählt, daß als Endstadium regelmäßig die allgemeine Durchsetzung der Aorta mit Kalkplatten auftrat. Damit war dann auch die Berechtigung gegeben, etwaige in der Umgebung der ersten Kalkherde zu beobachtende Abweichungen als Vorstadien späterer Verkalkung anzusehen.

Den nachher dargestellten Befunden liegen Untersuchungen an 23 Kaninchen zugrunde. Sie gehören zu einer größeren Versuchsreihe des Pharmakologischen Instituts in Tübingen (Professor Dr. *Haffner*), zu der unsere Untersuchungen die Ergänzung bilden. Herrn Professor *Haffner* sei an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Versuchsmateriales bestens gedankt. Die Bearbeitung unter pharmakologischen Gesichtspunkten wird im Pharmakologischen Institut gesondert erfolgen.

Verwendet wurden nur erwachsene Kaninchen von über 1500 g Gewicht, die während längerer Beobachtung keine Zeichen anderweitiger Schädigung geboten hatten, In den wenigen Fällen, wo sich bei der Sektion eine schwere Infektion durch Coccidien herausstellte, wurde dies bei der Verwertung der Befunde entsprechend berücksichtigt.

Das bestrahlte Ergosterin, das für die Versuche jeweils besonders dargestellt wurde, erhielten die Tiere kolloidal gelöst, und zwar eine Reihe mittels der Schlundsonde, eine andere durch Einspritzung in Blutadern. Nach mehreren Vorversuchen wurde für unsere Untersuchungen eine einmalige Gabe von 30 mg auf das Kilogramm Körpergewicht beibehalten, nach der die Tiere regelmäßig nach 7—9 Tagen eingingen. Die Mengenangabe bezieht sich auf ein Präparat von der höchsten erreichbaren Wirksamkeit; wenn ein schwächeres Präparat zur Verwendung kam, wurde eine pharmakologisch etwa gleichwertige höhere Menge gegeben.

Die Tötung erfolgte nach peroraler Darreichung bei je einem Tier nach 12, 24 und 48 Stunden, bei je zwei Tieren nach 3, 4 und 5 Tagen, bei je einem Tier nach 6 und 7 Tagen, nach Einspritzung in Blutadern bei je zwei Tieren nach 2 und 3 Tagen, bei je einem Tier nach 6 und 7 Tagen. Bei beiden Darreichungsformen starben je zwei Tiere am 7. Tage

Zwei Tiere wurden zum Vergleich mit der 10fach höheren Menge von 300 mg pro Kilogramm peroral behandelt und das eine von ihnen nach 60 Stunden getötet, während das andere am 6. Tage einging.

Die Organe wurden nach der Sektion in gepuffertem Formol (nach *Gräff*), anfangs daneben auch in Alkohol fixiert. Die Alkoholfixierung wurde in der letzten Zeit unterlassen, da vergleichende Untersuchungen zeigten, daß in dem gepufferten Formol im Gegensatz zur gewöhnlichen Formollösung die Organe auch bei monatelangem Aufenthalt keinen merklichen Kalkverlust erleiden. Der histologischen Untersuchung wurden regelmäßig Aorta, Herz, Niere, Lunge und Leber, in 5 Fällen auch der Magen unterzogen. Es wurden in der Regel Gefrierschnitte angefertigt; oft wurde außerdem Paraffineinbettung verwendet, und Aorten, die grob sichtbar gering oder gar nicht betroffen waren, wurden in ganzer Länge aufgerollt und in Celloidin eingebettet, damit man die Verteilung der Veränderungen über das Gefäß untersuchen konnte. Gefärbt wurde mit Hämatoxylin-Eosin, ferner zur Prüfung des Fettgehaltes mit Scharlachrot, und die elastischen Fasern wurden mit der *Weigert*schen Methode dargestellt. Auf Kalk wurde in allen Fällen noch besonders mit *von Kossas* Silbernitratmethode untersucht, an deren genügenden Schärfe und Eindeutigkeit nach den Nachprüfungen anderer Untersucher nicht zu zweifeln ist; als Nachfärbung bewährte sich die gewöhnliche Hämatoxylineosinfärbung, mit der man bei eben beginnender Verkalkung viel genauere Bilder von dem Sitz der Kalkniederschläge, besonders an den Gefäßen, erhält, als wenn man mit Karmin nachfärbt oder eine Nachfärbung überhaupt unterläßt. Schließlich wurde die Gewebsbeschaffenheit an der Stelle der Kalkablagerungen, die oft von diesen ganz verdeckt war, an mit Salzsäurealkohol entkalkten und dann gefärbten Schnitten untersucht.

1. Aorta.

Bei der gewöhnlichen Dosierung wurden die ersten Veränderungen bei der Sektion am 5. Tage gesehen und zwar bei allen drei hierhergehörigen Tieren in gleicher Weise. Sie entsprachen dem sonst beschriebenen Bilde insofern, als es sich um herdförmige Verdickungen vorzugsweise am Aortenbogen und oberhalb des Durchtrittes durch das Zwerchfell handelte. An der letzterwähnten Stelle war eine größere längsgestellte Platte an der Vorderwand regelmäßig vorhanden, die die Eigentümlichkeiten dieser Herde: die leichte Erhabenheit, die weißlichgelbe Farbe, die dichtgestellten stecknadelkopfgroßen Grübchen an der Oberfläche und die rauhe Beschaffenheit besonders deutlich aufwies. Die Herde am Bogen begannen unmittelbar über den Klappen und umgaben mit Vorliebe die Abgangsstellen der großen Gefäße.

Daneben fiel aber in diesen Fällen noch eine andere weniger herdförmige, sondern mehr diffuse Veränderung der Brustaorteninnenwand auf, die in einer dichten, außerordentlich zarten, leicht zu übersehenden Fältelung in der queren, weniger in der achsenparallelen Richtung bestand. Es ist nun sehr bemerkenswert, daß sich bei dem einen der mit der 10fach höheren Menge behandelten Tiere, als es 60 Stunden nach der Verabreichung getötet wurde, diese allgemeine Fältelung schon sehr ausgeprägt fand, während von den charakteristischen herdförmigen Verdickungen nicht das geringste zu sehen war. Der Ausgang der

Veränderungen war bei beiden Dosierungen der gleiche: die schon vielfach beschriebene Kalkplattenaorta, die von oben bis unten gleichmäßig mit Kalkplättchen durchsetzt ist, sich beim Aufschneiden nach außen aufrollt, so daß die Innenfläche allenthalben der Quere und Länge nach auseinanderreißt.

Was nun die histologischen Befunde anlangt, so soll zunächst über das berichtet werden, was sich in der Zeit bis zum 4. Tage nach der gewöhnlichen Gabe, also bei noch negativem Sektionsbefund, ergab. Es kann vorwegnehmend bemerkt werden, daß stets völlig normale Verhältnisse an der Aortenwand festgestellt wurden, bis auf vom Typus der Vigantolverkalkung abweichende Kalkablagerung an einzelnen Stellen, die in 2 Fällen zur Beobachtung kam; typische Verkalkung oder etwas, was als ihr Vorläufer angesehen werden könnte, wurden gänzlich vermißt. Der eine der beiden atypischen Befunde betraf ein Tier am dritten Tage nach Einspritzung in Blutadern. Es handelte sich um eine grobe, dicht über den Klappen in der inneren Mediahälfte gelegene Kalkscholle, über der die Innenwand entsprechend vorgebuckelt war. Die elastischen Fasern, von denen zwei Schichten noch ohne erkennbare Veränderungen innen an der Scholle vorbeiliefen, wichen teils vor ihr aus, teils waren sie von ihr unterbrochen und die Enden dann mit feinen Kalkkörnchen besetzt. Das Gewebe der verkalkten Stelle selbst war blaß und kernarm, machte also den Eindruck einer Narbe. Die Umgebung zeigte außer dem erwähnten Ausweichen der Fasern keine Veränderung. Es muß nach alledem, zumal das Tier im weiteren Verlauf der Aorta und an den übrigen Organen keine Abweichungen zeigte, als sehr zweifelhaft bezeichnet werden, ob ein Zusammenhang mit der 72 Stunden vorher erfolgten Vigantoleinspritzung besteht. Denn ähnliche Kalkschollen werden am Aortenanfang zuweilen auch bei nicht mit Vigantol behandelten Tieren beobachtet. Etwas anders liegt es bei dem zweiten Tier, das in der Umgebung des verödeten Ductus arteriosus eine Verkalkung von genau der gleichen Art wie die eben beschriebene aufwies. Auch bei diesem Tier, das 48 Stunden vorher die gewöhnliche Menge in Blutadern eingespritzt erhalten hatte, war an der Aorta keine weitere Abweichung zu finden. Dagegen zeigten sich hier an der Lunge und am Herzen, wie weiter unten besprochen werden wird, für die Vigantolwirkung kennzeichnende Veränderungen. Es erscheint deshalb in diesem Falle eher möglich, daß die Verkalkung an der durch ihre narbige Beschaffenheit veranlagten Stelle erst unter dem Einfluß der Vigantolwirkung aufgetreten ist; immerhin, beweisen läßt es sich nicht.

Wir wenden uns nunmehr den typischen Befunden zu, die stets erst dann auftraten, wenn schon bei der Sektion Veränderungen zu beobachten waren. Als Ausgangspunkt der Beschreibung wählen wir die Präparate von der in ganzer Länge aufgerollten Aorta eines Tieres vom

5. Tage nach der Gabe, das grob anatomisch das oben erwähnte Nebeneinander von herdförmigen Verdickungen und ausgedehnter Fältelung deutlich zeigte. Im histologischen Bild erwiesen sich diese beiden Veränderungen als durch gradweise Übergänge vielfach verbunden, wobei die Herde als die schwerer veränderten Bezirke erschienen.

Einem Herd entspricht folgender Befund (Abb. 1): Im innersten Drittel der Media liegen gleichmäßig über eine längere Strecke verteilt dichte Kalkschichten, die das Grundgewebe verdecken. Unter der Intima sind noch einige schmale Gewebsstreifen in wechselnder Ausdehnung erhalten. Die Kalkablagerungen gehen mit

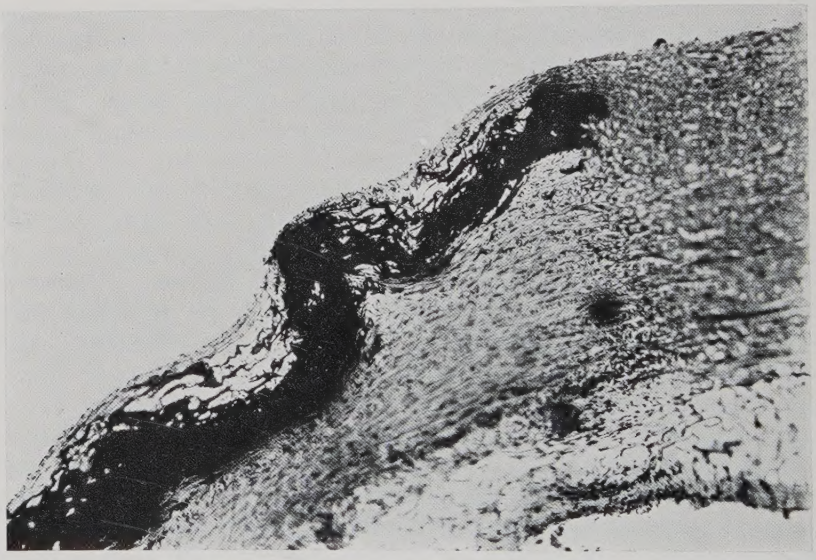

Abb. 1. Herdförmige Verkalkung am Aortenbogen. Kaninchen 195. Getötet 5 Tage nach 30 mg pro kg peroral. Celloidinschnitt. *v. Kossa*-Hämatoxylin-Eosin. Schwache Vergr.

einer starken Wulstung der Wand einher, die das grob sichtbare Bild der zahlreichen Grübchen erklärt. In der unmittelbaren Nachbarschaft sind die Räume zwischen den elastischen Schichten zum Teil hochgradig erweitert und von sehr blassem, ödematös aussehenden Gewebe mit regellos gestellten, ungleichmäßig gefärbten Kernen ausgefüllt. Über die Beschaffenheit des Gewebes an der Stelle der Verkalkung selbst gibt die Färbung entkalkter Schnitte und die Elastinfärbung Aufschluß. Die elastischen Fasern erweisen sich als einander genähert und miteinander verklumpt, groben Knickungen und Unterbrechungen unterworfen. Kernfärbung fehlt entweder ganz oder zeigt dichte dunkelblaue Trümmer. Eine Schichtung ist in dem entkalkten Schnitt an der betroffenen Stelle überhaupt nicht mehr zu erkennen, statt dessen unregelmäßige blaßblaue wolkige Trübungen neben aufgelockerten Bezirken. Die Intima über dem Herd scheint im ganzen etwas gequollen.

Demgegenüber betreffen die der Fältelung zugrundeliegenden Veränderungen über längere Strecken eine schmalere Zone der Media dicht unter der Intima.

Es sind auch hier dichte Verkalkungen, die aber zu einer weniger groben Zerstörung der Gefäßwand geführt haben. Dementsprechend sind die Auflockerungen in der Nachbarschaft geringer, und im entkalkten Schnitt lassen sich Andeutungen der Schichten mit pyknotischen Kernen noch deutlicher erkennen. Schließlich finden sich an demselben Objekt noch ganz kurze, wenige Wellen zweier Faserschichten befallende Kalkherde, die die Umgebung fast unbeteiligt lassen; die Färbung der elastischen Fasern ergibt aber den oben geschilderten ganz entsprechende, aber geringgradigere Bilder von Vergröberung der Windungen und Bröckelbildung. An solchen Stellen sind die morphologischen Veränderungen der Muskelzellen dann ganz besonders gering.

Es ist bisher nur von Verkalkungen und von Gewebsveränderungen in ihrer unmittelbaren Umgebung die Rede gewesen. Das Augenmerk war nun vor allem auf die langen zwischen den ersten Verkalkungen gelegenen Abschnitte zu lenken; konnte man doch erwarten, wenn der später, wie oben dargelegt, die ganze Wand befallenden Verkalkung Vorläufer vorausgingen, diese hier zu finden. Weder bei diesem Tier, noch bei anderen, die gleich starke Verkalkungsbefunde aufwiesen, ist das je gelungen. Nie wurden herdförmige Nekrosen oder Aufquellungen beobachtet, wie sie von anderen Untersuchern bei Tieren beschrieben wurden, die längere Zeit nach kleineren täglichen Gaben eingegangen waren. Nach dem, was zuletzt über die am geringsten verkalkten Bezirke gesagt wurde, erscheint das auch verständlich. Denn die Zellveränderungen dort sind mancherorts so gering, daß sie schon an der Grenze des morphologisch Nachweisbaren stehen; und die Störungen an den elastischen Fasern scheinen in Wechselwirkung mit der Kalkablagerung zu entstehen. Daß die ersten Kalkniederschläge die elastischen Fasern betreffen, dafür sprechen Befunde, bei denen zwischen den verkalkten Fasern noch die zwischen ihnen gelegenen gequollenen Muskelschichten erkennbar sind.

War so schon ein gewisser Gegensatz zu den herdförmigen Aufquellungen und Nekrosen erkennbar, die von anderen Untersuchern mit kleinen, über längere Zeit verteilten Gaben erzielt worden waren, indem bei der von uns gewählten einmaligen hohen Menge die Zellschädigungen stets sogleich von Verkalkung begleitet auftraten, so mußte es besonders lehrreich sein, damit den Befund bei dem mit der noch 10mal höheren Gabe behandelten Tiere zu vergleichen, das nach 60 Stunden getötet wurde und schon bei der Sektion durch die diffusere Wandschädigung auffiel. Dieses Tier — das übrigens an den anderen Organen noch nirgends eine Abweichung bot — setzt nun in der Tat die Reihe in der angedeuteten Richtung fort, insofern als hier, wie es besonders an mit Hämatoxylineosin und auch an nach *Roehl* gefärbten Gefrierschnitten gut hervortritt, an vielen Stellen eine beginnende Verkalkung ganz kurzer Strecken der elastischen Fassern in der zweiten oder dritten Schicht von innen fast ohne jede sonstige Veränderung festzustellen ist. Die Fasern haben noch ihre normale Schlängelung, die Kerne sind

wohlgeordnet, von guter Färbbarkeit, erscheinen höchstens ein wenig dichter, und es ist keine Verquellung des Zelleibes zu sehen. Nur eine feine blaue Körnelung am Faserrand zeigt die beginnende Verkalkung an; die Umrisse der Fasern sehen so wie nachgezeichnet aus. An anderen Stellen finden sich etwas weiter fortgeschrittene Phasen, wo die elastischen Fasern sich etwas enger gestellt und ihre Windungen vergröbert haben (Abb. 2). Die Gewebsveränderungen sind auch an diesen Orten meist nur derart, daß sie durch die Faserverkrümmung allein bedingt sein können. Dem grob sichtbaren Befund entsprechend sind die Veränderungen,

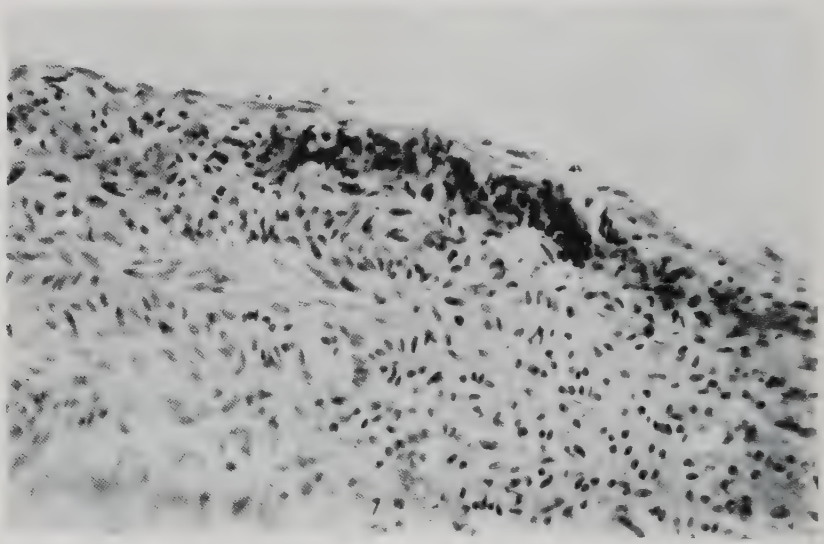

Abb. 2. Aortenbogen. Feinkörnige Kalkniederschläge in den innersten Mediaschichten. Kaninchen 175. Getötet 60 Stunden nach 300 mg pro kg peroral. Celloidinschnitt. *v. Kossa*-Hämatoxylin-Eosin. Starke Vergr.

wie das Präparat von der aufgerollten Aorta zeigt, ziemlich gleichmäßig und in wenig verschiedener Stärke mit kurzen Unterbrechungen über die Aorta verteilt.

Auf die Bedeutung dieser Befunde im Rahmen der eingangs erwähnten Fragestellung soll bei der zusammenfassenden Besprechung noch hingewiesen werden. Es erübrigt noch, mit einigen Worten auf Beobachtungen an vorgeschrittenen Fällen einzugehen; genauere Beschreibungen solcher finden sich ja im Schrifttum schon mehrfach. Bei stärkerer Verkalkung kommt es, wenn sie dicht unter der Innenhaut gelegene Schichten betrifft, zu einer merkwürdigen Plattenbildung, indem die elastischen Schichten in der Verkalkungszone sehr eng gerückt und vollständig gerade gestreckt sind. Am Rande eines solchen Bezirkes kehren die dergestalt verlängerten Fasern mit einer S-förmigen Biegung,

die einen Randwulst gegen die Gefäßlichtung hin bewirkt, zu ihrem gewöhnlichen Verlauf zurück, wobei es hier zu besonders starken Auflockerungen und Verzerrungen der Muskelschichten kommt. In dem verkalkten Gebiet selbst sind die Fasern stark verbreitert, zerbrochen und verklumpt. An tiefer gelegenen Kalkablagerungen zeigen sich oft besonders hochgradige Umgebungsveränderungen, bisweilen auch sehr zellreiche Bezirke, die reaktiver Zellvermehrung entsprechen dürften. Die in allen Fällen angestellten Fettfärbungen haben nur ganz vereinzelt einige Fetttröpfchen in der Umgebung verkalkter Gebiete nachweisen können; eine Verkalkung auf Grund einer Verfettung ist also auszuschließen.

Von den 9 Tieren vom 6. und 7. Tage nach der Gabe, die sämtlich hochgradige Befunde aufwiesen, sind 4 getötet, während die 5 anderen die einzigen von selbst gestorbenen Tiere der ganzen Untersuchungsreihe sind. Es ist nun recht auffällig, daß bei allen diesen 5 Tieren, und nur bei diesen, sich außer den schweren Verkalkungsbefunden der Innenschichten diffus oder herdweise eigentümliche Auflockerungen der Muskelschichten in der äußeren Hälfte finden, die sich von den Aufquellungen in der Umgebung von Kalkniederschlägen durch ihr mehr blasiges, lückenhaftes Aussehen unterscheiden. Sie könnten verfetteten Zellen entsprechen; die Fettfärbung erweist sie aber als fettfrei. *Wenzel* hat ganz den gleichen Befund als kennzeichnenden Beginn der Vigantolschädigung eingehend beschrieben und den Namen „Glaszellen" dafür geprägt. Die Tatsache, daß wir diese Erscheinung auch bei einer Reihe nicht mit Vigantol behandelter Kaninchen beobachten konnten, die ganz verschiedenartigen chronischen Vergiftungen ausgesetzt gewesen waren, und zwar auch hier regelmäßig bei gestorbenen Tieren, nur zuweilen auch bei nach längerer Versuchsdauer getöteten, veranlaßt uns, diesem Befund eine Bedeutung als charakteristisches Anfangsstadium der Vigantolschädigung abzusprechen, ihn vielmehr mit im Todeskampf oder nach dem Tode erfolgenden Vorgängen in Zusammenhang zu bringen.

2. Organgefäße.

Unter Organgefäßen sind hier die Gefäße der untersuchten Organe Herz, Niere und Magen verstanden. Ihre zusammenfassende Besprechung ist dadurch gerechtfertigt, daß ihre Veränderungen im wesentlichen durchaus übereinstimmten. Den Befunden an den Lungengefäßen wurde wegen der hier häufigen (und auch von uns bei Tieren aus anderen Versuchsreihen bisweilen beobachteten) sog. Spontansklerosen keine besondere Bedeutung beigemessen.

Die Beobachtungen an den Organschlagadern haben den an der Aorta gewonnenen Eindruck vom Verlauf der Schädigung durchgehend bestätigt. Besonders kennzeichnend in dieser Hinsicht sind die Nierengefäße des vorhin mit seinem Aortenbefunde beschriebenen Tieres vom

5. Tage nach der Gabe. Hier finden sich an den in ihren Bau ohne sichere Veränderung erscheinenden Arterien Reihen sehr feiner Kalkkörnchen auf den längs verlaufenden elastischen Fasern der Innenschicht. Mit der Elastinfärbung ist an diesen noch keine Veränderung im Sinne einer Splitterung oder Knickung, wie an den späteren Fällen, nachweisbar.

Es ist dies das einzige Tier, das bei einer solchen eben beginnenden Verkalkung betroffen wurde. Bezüglich der anderen Tiere ist dasselbe wie bei der Aorta zu sagen: nachweisbare Gefäßwandschädigungen traten stets erst zugleich mit Verkalkungen auf. Sie befielen immer zuerst die kleineren Schlagadern, in der Niere die vom Kaliber der Aa. interlobulares, später auch die größeren und die Blutadern. Es handelte sich um kleine Platten oder um größere das Gefäßrohr zum Teil umgreifende Spangen von Kalk in der Media dicht unter der Intima. Nach Entkalkung zeigten sich an diesen Stellen homogene, rot gefärbte kernlose Bezirke oder die von der Aorta bekannten blaßblauen, wolkigen Massen mit Kerntrümmern. In sehr hochgradigen Fällen vom 7. Tage, in denen die stark gequollene, unregelmäßig von den Kalkplatten abgehobene Innenhaut vielfach die Gefäßlichtung fast ganz ausfüllte, waren dann als Besonderheit an manchen Stellen auch Nekrosen der Gefäßmedia ohne Verkalkung zu sehen. Sie der unmittelbaren Vigantolwirkung zur Last zu legen, möchten wir aber nicht wagen, da die an anderen Stellen des Gefäßrohres vorhandenen Verkalkungen mit ihrer durch die Intimaquellung bewirkten Einengung der Lichtung schwere Kreislaufstörungen setzen müssen, die zu anderweitigen Schädigungen führen können. Gelegentlich waren die adventitiellen Zellen in der Umgebung starker Wandverkalkung vermehrt. Die Fettfärbung ergab durchweg das Fehlen von Fettablagerungen.

3. Herz.

Am Herzen ließen sich immer erst an Spätfällen (mit einer nachher zu besprechenden Ausnahme) charakteristische Befunde erheben, die auch dann noch manchmal wenig ausgeprägt waren. Im ganzen sind es hier 7 Tiere vom 6. und 7. Tage, die Veränderungen am Herzen aufweisen. Allen Fällen gemeinsam ist eine sehr verschiedengradige, zum Teil herdförmig auf die Gefäßumgebung beschränkte, zum Teil mehr diffuse Durchsetzung des Herzmuskels mit Entzündungszellen, und zwar vorwiegend mit Leukocyten, weniger mit Bindegewebszellen (Abb. 3). Die diffuse Durchsetzung betraf vor allem die Muskulatur der rechten Kammer, zuweilen auch die subendokardialen Gebiete und die Papillarmuskeln der linken Kammer. Die Muskelfasern inmitten solcher Bezirke ließen deutliche Zeichen von Schädigung in Form blaßbläulicher Färbung und Kernverlust erkennen, oder sie waren stellenweise gar nicht mehr zu sehen. In der Umgebung waren sie oft mehr oder minder feintropfig verfettet. In 3 Fällen war dies der einzige feststellbare Befund. In den

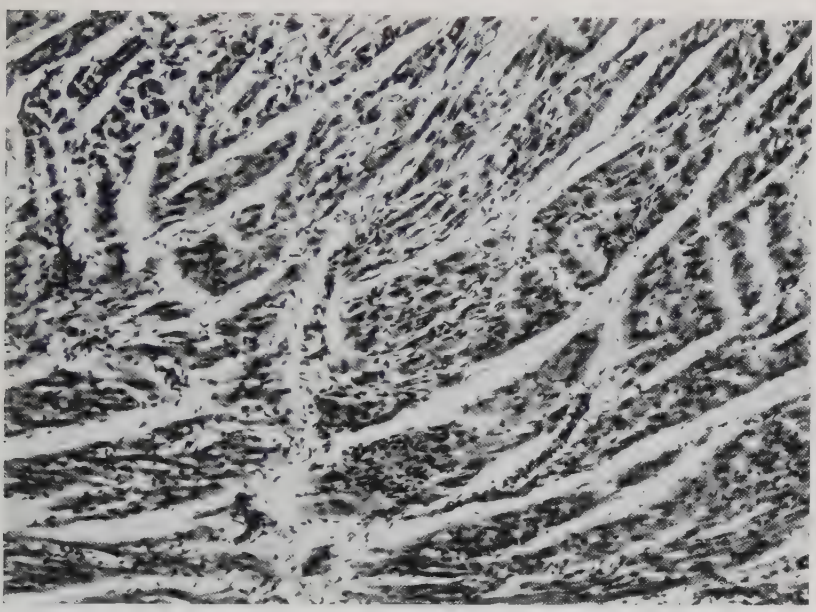

Abb. 3. Rechte Herzkammerwand. Zelldurchsetzung und scholliger Muskelzerfall. Kaninchen 114. Getötet 6 Tage nach 30 mg pro kg intravenös. Gefrierschnitt. Hämatoxylin-Eosin. Starke Vergr.

Abb. 4. Rechte Herzkammerwand. Zellansammlung und Muskelzerfall, Verkalkung von Gefäßwand und Muskelfasern. Kaninchen 189. Gestorben 7 Tage nach 30 mg pro kg peroral. Gefrierschnitt. *v. Kossa*-Hämatoxylin-Eosin. Schwache Vergr.

übrigen Fällen trat Verkalkung hinzu, und zwar sowohl der Arterien — sie erreichte im Herzen nie einen besonders hohen Grad — als auch einzelner oder gruppenweise zusammenstehender Muskelfasern, die stets, freilich in sehr wechselndem Maße, von den oben geschilderten Zellansammlungen umgeben waren. Es war in den Fällen, wo außer den Zelleinlagerungen noch Verkalkung der Fasern und der Gefäßwand vorhanden war, sehr auffällig, daß diese Veränderungen regelmäßig in enger nachbarlicher Beziehung zueinander standen; die Muskelverkalkungen insbesondere waren in der unmittelbaren Nähe eines verkalkten kleinen Gefäßes immer am reichlichsten (Abb. 4). Vom Sektionsbefund des Herzens ist nur zu erwähnen, daß in den Fällen mit starker Zelldurchsetzung eine graue Streifung schon grob sichtbar war.

Ein Tier zeigt nun schon 48 Stunden nach Einspritzung einen dem eben geschilderten sehr ähnlichen Befund mit reichlicher Leukocytendurchsetzung, scholligem Muskelfaserzerfall und Verkalkung einzelner Fasern. Es ist das bei Gelegenheit des Befundes der Verkalkung in der Nähe des Ductus arteriosus schon einmal erwähnte Tier, das an den übrigen Organen nur in der Lunge eine ausgedehnte Verkalkung der Muskulatur und der Alveolarsepten aufwies. Die Veränderungen im Herzen tragen so sehr das Gepräge eines frischen Vorganges, daß sie wohl als Folge der Vigantolgabe angesehen werden können, um so mehr als Zeichen sonstiger Schädigung, insbesondere der Leber, nicht gefunden wurden. Aber drei in die Blutbahn gespritzte Vergleichstiere vom 2. und 3. Tage ließen jeden pathologischen Befund vermissen. Die Deutung dieser vereinzelten Beobachtung muß deshalb strittig bleiben.

4. Niere.

An den Nieren waren bei der Sektion meist keine deutlichen Abweichungen festzustellen. Nur bei vorgeschrittenen Fällen erschien die Rinde gelblich gefleckt, und die Gefäßzeichnung war etwas vermehrt. Zweimal war bei Tieren vom 5. Tage ein Harnleiter, beidemal der linke, durch Konkremente verstopft. In dem einen Fall, bei dem die Verschlußstelle etwa in der Mitte der Harnleiterlänge lag, war in der zugehörigen Niere eine Pyelonephritis in Entwicklung, während bei dem anderen, mit einem verschließenden Steinchen dicht vor der Harnleitermündung, nur eine akute Harnstauung bestand.

Im histologischen Bild trat als regelmäßiger Befund neben die Gefäßveränderungen eine mehr oder minder große Anzahl von Kalkzylindern in geraden und gewundenen Kanälchen. Sie kamen immer erst nach dem 5. Tage zur Beobachtung und standen in keinem bestimmbaren Verhältnis zu der Gefäßverkalkung. Es ließen sich alle Grade der Ausbildung feststellen, von feinen nur mit der Silbernitratmethode deutlich hervortretenden Kalkniederschlägen in der Mitte der Kanälchen über gröbere

knollige Gebilde, die das Wandepithel abflachten und eindrückten, zu Zuständen, in denen vom Kanälchenepithel an den befallenen Stellen überhaupt nichts mehr zu sehen war und eine Kalkwalze das Kanälchen vertrat. Ob an der Zusammensetzung der Kalkzylinder abgestoßene verkalkte Epithelien beteiligt waren, konnte an den Präparaten nicht mit Sicherheit erkannt werden. Verkalkung von noch im Zellverband verbliebenen Epithelien war jedenfalls nirgends nachzuweisen, abgesehen von den Fällen, in denen das ganze Kanälchen durch einen Kalkzylinder ersetzt war, für die eine Vernichtung durch die im Innern anwachsende Kalkmasse nach den sonstigen Befunden am wahrscheinlichsten ist. Die Fettfärbung ergab zuweilen feintropfige Verfettung in den Epithelien der Sammelröhren, nicht stärker als sie beim Kaninchen innerhalb der Norm vorkommt. Die Kanälchenepithelien waren häufig trüb geschwollen.

In Spätfällen wurden gelegentlich die schon von anderen Untersuchern erwähnten Verkalkungen der Glomeruluskapsel, der Zwischenräume zwischen den Sammelröhren und des dicht unter dem Nierenbeckenepithel gelegenen Gewebes beobachtet.

5. Lunge.

Am 6. und 7. Tage fühlten sich die Lungen manchmal schon fester an und knirschten beim Schneiden; besonders deutlich war das bei dem Tier, das nach der zehnfachen Gabe am 6. Tage eingegangen war.

Das mikroskopische Bild, das erst am 6. Tage charakteristische Veränderungen ergab, war recht wechselnd. Verkalkung der Bronchialknorpel wurde nicht gewertet, da sie beim Kaninchen schon unter normalen Verhältnissen häufig vorkommt; sie fehlte übrigens in manchen Fällen in sonst schwer verkalkten Lungen. Die Kalkablagerungen betrafen erstens in den Bronchien die dicht unter dem Epithel gelegenen elastischen Schichten und die Bronchialmuskulatur. Die Epithelien selbst erwiesen sich, solange sie der Wand noch anlagen, stets als frei von Kalk; nur in solchen, die in die Lichtung abgestoßen waren, zeigten sich vielfach kleine Kalkkörnchen. Die verkalkten Muskelstellen waren von dichten Leukocytenansammlungen durchsetzt und umgeben, die sich deutlich von den der Bronchialwand des Kaninchens zahlreich anliegenden Lymphzellenanhäufungen unterschieden. Über stärker verkalkten Wandstellen fehlte meist das Bronchialepithel. Ein zweites von Kalkniederschlägen bevorzugtes Gebiet waren die Alveolarsepten, die in 3 Fällen in ausgedehntem Maße befallen waren, die Septen waren dann verbreitert und entrundet. Und drittens zeigten die Gefäße Mediaverkalkungen von der gleichen Art, wie für die Gefäße des großen Kreislaufes beschrieben; in dem groben Ausmaß, wie sie beobachtet wurden, kommen sie bei der sog. Spontansklerose nicht vor. Es ist auffällig, daß

entweder leichte Bronchialmuskelverkalkung mit Infiltration als einziges auftrat, oder die Trias: starke Bronchialmuskel- und Bronchialelasticaverkalkung, Alveolarseptenverkalkung und Gefäßverkalkung. Diese beiden erschienen immer aneinander gebunden; Alveolarseptenverkalkung ohne Gefäßverkalkung kam nicht vor.

6. Magen.

Am Magen ließ sich am 4. und 5. Tage als erste Veränderung eine sulzige Schwellung der Schleimhaut mit starker Vermehrung des Schleimüberzuges erkennen. Am 6. Tage, einmal auch schon am 5., zeigten sich dann die Anfänge der Muskelverkalkung schon deutlich in Form feiner kalkspritzerartiger Streifchen auf der Außenfläche, die in dichten Zügen die Zwischenräume zwischen den von der kleinen Kurvatur ausstrahlenden Gefäßverzweigungen einnahmen, ferner auch in größeren Ansammlungen an der großen Kurvatur auftraten. Die Schleimhautschwellung gewann zu dieser Zeit eine etwas festere samtartige Beschaffenheit. Sie war von da an regelmäßig von an Zahl und Ausdehnung sehr wechselnden Blutungen durchsetzt. Diese Schleimhautveränderungen betrafen nun nicht den ganzen Magen, sondern ließen den dem Pförtner benachbarten Abschnitt, der sich durch eine Ringfalte vom übrigen Magen abgrenzt, und einen hiervon ausgehenden, an der kleinen Kurvatur mit keilförmiger Zuspitzung bis zur Eintrittsstelle der Speiseröhre reichenden Bezirk völlig unbeteiligt. Gerade dieses ganze Gebiet ist aber, wie kürzlich in einer Studie über die vergleichende Histologie der Magenstraße hervorgehoben worden ist *(Billenkamp)*, beim Kaninchen mit den nicht salzsäurebildenden Pförtnerdrüsen besetzt. So hebt die Vigantolschädigung die sonst nicht grob sichtbare Grenze der Korpusdrüsenschleimhaut schon für das bloße Auge scharf hervor.

Die histologische Untersuchung — die, wie oben erwähnt, nur in 5 Fällen ausgeführt wurde — zeigte für die Schleimhaut, daß die ersten Verkalkungen in den Belegzellen einsetzen. In ihnen finden sich an manchen Stellen kleine Kalkkügelchen neben dem Kern, an anderen ist schon die ganze Belegzelle von einem Kalkniederschlag ausgefüllt. Die Schleimhaut ist in diesem Stadium, der sulzigen Schwellung entsprechend, stark aufgelockert, die oberflächlichen Epithelschichten sind abgestoßen und bilden mit zahlreichen Leukocyten einen dichten, zellig durchsetzten Schleimüberzug. Bei späteren Fällen ist dann die Mitte der Drüsenschläuche fleckweise ganz in dichte Kalkniederschläge eingeschlossen, in denen Zellen nicht mehr nachweisbar sind; Grund und Mündung der Drüsen, die von Belegzellen frei sind, werden von der Verkalkung völlig verschont. Die Grenze gegen den Pylorusdrüsenteil ist auch im histologischen Bild dadurch ausgezeichnet, daß auch bei schwerer Kalkablagerung in den Korpusdrüsen die Pförtnerdrüsen ohne jede Verkalkung bleiben.

Erst wenn schon stärkere Schleimhautverkalkung aufgetreten ist, finden sich auch in den übrigen Schichten der Magenwand Veränderungen, Und zwar handelt es sich wie beim Herzen um Gefäßwandverkalkung und herdförmige Muskelnekrose mit entzündlicher Durchsetzung, die in der Regel mit grober Verkalkung vieler Muskelfasern einhergeht. Die Muscularis mucosae und die Wandmuskulatur bieten ganz das gleiche Bild. Die Infiltratzellen werden vorwiegend von Leukocyten gebildet; von der Muskulatur ist an den betroffenen Stellen meist nichts

Abb. 5. Magen, Übergang von Korpusdrüsen zu Pylorusdrüsen. Starke Schleimhaut-, Gefäß- und Muskelverkalkung im Korpusdrüsenteil, keine Beteiligung des Pylorusdrüsenteiles. Kaninchen 97. Getötet 6 Tage nach 30 mg pro kg intravenös. Paraffinschnitt. *v. Kossa*-Hämatoxylin-Eosin. Lupe.

mehr zu sehen, statt dessen eine feinkrümelige blaßblaue Masse mit vielen Kerntrümmern.

Sehr auffällig ist es an einem Präparat von der Grenze gegen die Pförtnerdrüsen, daß zugleich mit der Schleimhautverkalkung auch die vorher hochgradige Muskelverkalkung aufhört; nach zwei kleinen Zerfallsherden an der Grenze verläuft die Wandmuskulatur unter den Pförtnerdrüsen ohne Veränderung, aber auch ohne Gefäßwandbeeinträchtigung weiter (Abb. 5). Da die Beobachtung nicht an anderen Fällen verfolgt wurde, ist es nicht möglich zu sagen, ob hier etwa ein regelmäßiger Zusammenhang besteht.

7. Leber.

Die Leber bot nie irgendwelche charakteristischen Befunde. Weder an den Gefäßen noch im Parenchym fanden sich jemals auch nur Spuren

von Kalkablagerungen. Der Fettgehalt der Leberzellen war in der Regel sehr gering und befand sich immer innerhalb der Norm.

Es sei bei dieser Gelegenheit darauf hingewiesen, daß wir eine allgemeine Erhöhung des Lipoidgehaltes der Organe, die von *Haendel* und *Malet* bei anderer Versuchsanordnung beobachtet wurde, demnach in keinem Falle angetroffen haben.

Zusammenfassende Besprechung.

Ehe wir in die Besprechung der Ergebnisse eintreten, sei kurz bemerkt, daß sich zwischen den in die Blutbahn gespritzten und den peroral behandelten Tieren kein durchgreifender Unterschied gefunden hat, weder hinsichtlich der Zeit des Eintrittes der Wirkung, noch hinsichtlich des Verlaufes. Das gab die Berechtigung, beide Versuchsreihen, wie vorstehend geschehen, ohne Trennung gemeinsam zu behandeln. Der vereinzelt dastehende Befund schon 48 Stunden nach Einspritzung in die Blutadern ist oben genügend erörtert worden.

An dem Verlauf des anatomischen Prozesses war, kurz zusammengefaßt, folgendes charakteristisch: Nach einer auffallend langen Latenz von 4 Tagen — während die Tiere schon vom 2. Tage ab schwere Krankheitszeichen boten und zu dieser Zeit auch schon im Blut die kennzeichnende Erhöhung des Kalk- und Phosphatspiegels zeigten — erschienen die ersten morphologisch faßbaren Zeichen der Schädigung am 5. Tage. Sie traten zuerst an der Aorta und den Gefäßen hervor. Waren aber erst einmal diese Vorgänge in Gang gekommen, dann entwickelte sich fast schlagartig in allen Organen innerhalb von 1—2 weiteren Tagen das Bild schwerer Verkalkung. Es ist angesichts dieser Schnelligkeit des Verlaufes begreiflich, daß der allererste Beginn der Schädigung nur selten angetroffen wurde.

Behandeln wir zunächst die Befunde an den Organen, ehe wir uns der Aorta zuwenden. An ihnen war auffällig die enge Verbundenheit zwischen Verkalkung der kleinen Gefäße und des Organgewebes. Es hatte den Anschein, als ob in der Regel räumlich zusammenhängende Gewebe-Gefäßkomplexe als Einheit der Verkalkung anheimfielen. Es gilt dies für die Verkalkung der Alveolarsepten, der Herzmuskulatur und der Magenmuskulatur. Die Verkalkungen in den beiden letztgenannten Geweben ähnelten einander ferner noch darin, daß sie regelmäßig mit mehr oder minder starkem Gewebszerfall und Infiltration einhergingen. Gewebszerfall und Infiltration in ganz entsprechender Ausbildung wurde nun in einzelnen Fällen auch ohne Verkalkung beobachtet; sie scheinen dieser also den Boden zu bereiten. Jedenfalls erhellt, daß nach diesen Befunden die Muskelverkalkung nicht als reine Kalkmetastase gewertet werden kann, unter der man ja Verkalkung ganz normalen Gewebes versteht. Es zeigte sich überhaupt, daß keines der Verkalkungsbilder

in den Organen einwandfrei diesem Begriff entspricht. Denn die zwangsläufige Beteiligung der zugehörigen Gefäße an der Verkalkung läßt unklar, wie weit eine örtliche Kreislaufsstörung beim Zustandekommen der Kalkablagerung im Spiel ist. Es muß also außer der allgemeinen Einwirkung, die in dem erhöhten Kalk- und Phosphatspiegel des Blutes seinen Ausdruck findet, und dem gewebsveranlagenden Umstand (im Sinne *Kleinmanns*) hier als dritter Umstand, der wahrscheinlich den ersten Ort der Verkalkung bestimmt, noch eine örtliche Kreislaufbehinderung in Betracht gezogen werden. Die Kalkzylinder in der Niere fallen für diese Frage aus, weil sie, wie gezeigt werden konnte, als Konkremente in den Ausführungsgängen aufzufassen und etwa den Harnleitersteinen gleichzusetzen sind. Es bleibt übrig die Verkalkung der salzsäurebildenden Anteile der Magendrüsen, der Schulfall der Kalkmetastase. Nicht einmal sie kann in unseren Fällen bedingungslos zur Kalkmetastase gerechnet werden, da der Kalkniederschlag erst in katarrhalisch entzündeter Schleimhaut erfolgt.

Während so bei den Organgeweben die Rolle der Gewebsschädigung für den Eintritt der Verkalkung offensichtlich ist, einer Gewebsschädigung, die offenbar von örtlichen Kreislaufstörungen mitbestimmt wird, liegen die Dinge für die Gefäße anders. Hier sind bei der von uns verwandten Dosierung die ersten Zellschädigungen immer in solcher Weise von Verkalkung begleitet, daß das eine nicht als Folge des anderen angesehen werden kann. Als Orte der allerersten Kalkniederschläge haben die elastischen Fasern zu gelten. Auch an ihnen konnten vor Eintritt der Kalkablagerungen Abweichungen nicht festgestellt werden; es mag sein, daß dies in der besonders schwierigen Erkennbarkeit geringer Störungen an den elastischen Fasern seinen Grund hat. Die Frage nach dem Vorstadium der Gefäßverkalkung hat sich also für unsere Versuchsanordnung dahin entschieden, daß die ersten Veränderungen stets schon mit Kalkablagerung einhergehen.

Die von anderen nach längerer Versuchsdauer beobachteten verkalkungsfreien Zellverquellungen in den inneren Mediaschichten sind also keineswegs als Anfangsstadium schlechthin zu bezeichnen, sondern sie stellen diejenige Form der Schädigung dar, die sich bei verhältnismäßig kleinen Tagesmengen und langer Versuchsdauer ausbildet. Sie ist als Beginn einer unspezifischen Medianekrose anzusehen, bei der unter diesen Versuchsbedingungen erst in dem Augenblick die Verkalkung eintritt, wo die degenerative Zellveränderung in Nekrose übergeht. Bei höherer Gabe und dementsprechend kürzerer Versuchsdauer wird das histologische Bild durch die immer früher einsetzende Verkalkung weitgehend verändert, während grob anatomisch die Verwandtschaft zu den unspezifischen Nekroseherden sich noch am Aussehen der Herde und ihrer Verteilung über den Verlauf der Aorta kundtut. Neben dieser herdförmigen Veränderung tritt jetzt schon im Beginn eine geringgradigere, mehr

diffuse Wandschädigung hervor, die schließlich bei sehr hoher Giftmenge von Anfang an das Bild beherrscht; zur Ausbildung von Herden kommt es dann überhaupt nicht mehr.

Zusammenfassung:

Die nach sehr hoher einmaliger Vigantolgabe beim Kaninchen auftretenden Verkalkungen entwickeln sich folgendermaßen:

1. Die Mediaverkalkung der Gefäße beginnt an den elastischen Fasern, und zwar ohne nachweisbares Vorstadium.

2. Der Beginn der Aortenverkalkung ändert sich mit steigender Gabe in der Richtung von einer den unspezifischen Medianekrosen ähnlichen herdförmigen Veränderung zu einer mehr diffusen.

3. Die Organverkalkungen sind nicht reine Kalkmetastasen; für den einen Teil sind vorhergehende Gewebsschädigungen nachzuweisen, für den anderen nicht auszuschließen.

Schrifttum.

Billenkamp: Beitr. path. Anat. **82**, 372 (1929). — *Fischer, B.:* Münch. med. Wschr. **1919**, H. 3. — *Gräff:* Zbl. Path. **35**, 481 (1924). — *Haendel* u. *Malet:* Virchows Arch. **276**, 1 (1930). — *Herzenberg:* Beitr. path. Anat. **82**, 32 (1929). — *Holtz:* Dtsch. med. Wschr. **1927**, 707. — *Hückel* u. *Wenzel:* Arch. f. exper. Path. **141**, 292 (1929). — *Katase:* Beitr. path. Anat. **57**, 516 (1914). — *Kaufmann, E.:* Lehrbuch S. 86. — *Kleinmann:* Virchows Arch. **268**, 686 (1928). — *v. Kossa:* Beitr. path. Anat. **29**, 163 (1901). — *Kreitmair* u. *Moll:* Münch. med. Wschr. **1928**, H. 15. — *Nordmann:* Krkh.forschg **7**, H. 4 (1929). — *Pfannenstiel:* Münch. med. Wschr. **1928**, H. 26. — *Rabl:* Virchows Arch. **245**, 542 (1923). — *Schmidt, M. B.:* Handbuch der allgemeinen Pathologie Bd. **3**, 2. — *Schmidtmann:* Verh. dtsch. path. Ges. 2928 u. 1929. — *Selye:* Krkh.forschg **7**, H. 4 (1929). — *Steinbiß:* Virchows Arch. **112**, 152 (1913). — *Varela, Collazo* u. a.: Virchows Arch. **274**, H. 1 (1929). — *Warkany:* Klin. Wschr. **1930**, H. 3. — *Wenzel:* Arch. f. exper. Path. **137**, 366 (1928); **145**, 215 (1929).

Lebenslauf.

Ich, *Ernst Laas,* bin am 17. Mai 1905 als Sohn des Arztes *Rudolf Laas* in Frankfurt an der Oder geboren. Von 1911—1923 besuchte ich dort das Reformrealgymnasium und legte Ostern 1923 die Reifeprüfung ab. Dann studierte ich Medizin, vorwiegend in Kiel und Berlin, mit Unterbrechung durch je ein Semester in Freiburg und Jena. Die Vorprüfung bestand ich in Kiel, die ärztliche Prüfung in Berlin. Von Januar bis Mitte August 1929 war ich Medizinalpraktikant an der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses zu Frankfurt an der Oder, von da ab bis Dezember 1929 am Pathologischen Institut der Universität Tübingen, wo ich zur Zeit noch tätig bin.